

## Alteraciones oculares en síndrome de Marfan: Revisión de 130 casos

Dra. Blanca Beatriz Figueroa-Magaña, Dr. Guillermo Salcedo-Villanueva, Dra. María Cristina Villanueva-Mendoza

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las alteraciones oculares más comunes en pacientes con síndrome de Marfan.

**Material y método:** Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal. Se revisaron expedientes de 130 pacientes con síndrome de Marfan. Se determinaron características de segmento anterior y posterior, queratometrías y eje anteroposterior por ecografía.

**Resultados:** En 87.7% se encontró ectopia lentis; en 21.4% datos de degeneración retiniana y en 22.4% desprendimiento de retina regmatógeno. Otros hallazgos importantes fueron córneas planas y aumento del eje anteroposterior.

**Conclusiones:** la ectopia lentis constituye un criterio mayor para el diagnóstico de síndrome de Marfan, sin embargo, el oftalmólogo debe conocer otras alteraciones oculares presentes en esta patología tanto para un diagnóstico correcto como para prevenir complicaciones.

**Palabras clave:** Ectopia lentis, eje anteroposterior, desprendimiento de retina.

### SUMMARY

**Objective:** To determine the most common ocular alterations in patients with Marfan's syndrome.

**Methods:** Observational, retrospective and longitudinal study. One hundred and thirty files of patients with Marfan's syndrome were reviewed. The characteristics of the anterior and posterior segment, keratometries and antero-posterior axis by ultrasound were determined.

**Results:** Ectopia lentis was found in 87.7% of the patients, retinal degeneration was found in 21.4% and rhegmatogenous retinal detachment in 22.4%. Other important findings were flat corneas and an increase in the length of the anteroposterior axis.

**Conclusions:** Ectopia lentis constitutes major criteria for the diagnosis of Marfan's syndrome. However, the ophthalmologist must know other ocular alterations also present in the disease for an accurate diagnosis as for the prevention of complications.

**Key words:** Ectopia lentis, anteroposterior axis, retinal detachment.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfan (SM) es un trastorno hereditario del tejido conectivo que afecta a los sistemas esquelético, cardiovascular y ocular primordiallymente (1). Se presenta con una frecuencia aproximada de entre 1 por 5000 hasta 1 por 20000 (2, 3). Es una patología con transmisión hereditaria autosómica dominante, con alta penetrancia y expresividad variable (1).

El nombre se deriva de la descripción que hizo en 1896 el pediatra francés Antoine Bernard-Jean Marfan, de una niña con una talla alta y extremidades y dedos largos y desproporcionados (4).

En 1955 Mc Kusick demostró que el involucro cardiovascular en la entidad era más importante de lo que se había considerado y pensó en la posibilidad de que hubiera un componente defectuoso en el tejido conectivo, quizás en las fibras elásticas.

Entre 1950 y 1960 diversos investigadores demostraron la presencia de microfibrillas en los tejidos extracelulares (5).

En 1986 Sakai y cols. identificaron una glicoproteína de 350 -kDa (kilodalton) a la que llamaron fibrilina (6). Debido a la localización de la fibrilina en las microfibrillas de tejido extracelular tanto en tejidos elásticos como no elásticos, David Hollister propuso que podría ser responsable de la patología (7). A partir de 1991 aparecieron reportes demos-

trando que las mutaciones en el gen de la fibrilina, llamado FBN1, eran responsables del síndrome. Actualmente se sabe que mutaciones en este gen ocasionan otros fenotipos y no sólo el síndrome de Marfan. Por otro lado, aunque las mutaciones en el gen FBN1 son responsables del síndrome de Marfan en 80% de los casos, se ha reportado que la patología puede también ser causada por mutaciones en el gen TGF-BR2; el defecto génico ocasiona una disminución en la incorporación de fibrilina en la matriz del tejido conectivo y este gen se localiza en 3p 24.2-25 (8, 9).

El gen FBN1 está localizado en el cromosoma 15 q21.1 y el de FBN2 está en 5 q23-31 (10).

El diagnóstico de síndrome de Marfan puede ser relativamente fácil si se tienen suficientes datos oculares, esqueléticos y/o cardiovasculares. Sin embargo, cabe mencionar que se observa expresividad variable tanto dentro de una familia como entre diferentes familias; además existen otras entidades genéticamente determinadas con un hábito semejante y en la población general se pueden encontrar con cierta frecuencia individuos altos y con miopía y con estos datos aislados no se puede establecer un diagnóstico de la patología (1).

Debido a esto se han establecido criterios que permiten establecer el diagnóstico. Entre las manifestaciones mayores, cuya presencia es relevante para el diagnóstico, se incluyen: *ectopia lentis*, dilatación o aneurisma de la aorta y ectasia dural. La presencia de una de estas características y por lo menos cuatro de los criterios esqueléticos establecen el diagnóstico. Por otro lado, si hay un familiar en 1er grado con diagnóstico definitivo, los criterios clínicos requeridos pueden ser menos (11).

En el presente trabajo se hace una revisión de las alteraciones oftalmológicas más comunes en pacientes diagnosticados con síndrome de Marfan además de la subluxación de cristalino.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal.

Se revisaron 130 expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de Marfan y probable síndrome de Marfan estudiados en el Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes de la Asociación Para Evitar La Ceguera En México. Todos los pacientes contaban con una valoración del servicio de Genética.

Se estudiaron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes heredofamiliares positivos para la enfermedad, alteraciones esqueléticas y cardiovasculares, agudeza visual, alteraciones de la cámara anterior, alteraciones iridianas, estrabismo, iridodonesis, subluxación, microesferofaquia, pseudocoloboma, catarata, glaucoma, alteraciones de retina, eje antero-posterior por ecografía, queratometrías y refracción.

**RESULTADOS**

Se revisaron un total de 130 expedientes con diagnóstico inicial de síndrome de Marfan de los cuales 98 cumplieron con los criterios diagnósticos para establecer el diagnóstico clínico de la patología, 27 fueron catalogados como probable SM al no reunir suficiente número de criterios mayores y/o menores de la enfermedad y 5 fueron diagnosticados como subluxación de cristalino aislada.

De los 98 pacientes diagnosticados como SM se encontró un rango de edad de 1-61 años, con una edad promedio de 16.9 años. 50 pacientes fueron de sexo femenino (51.02%) y 48 de sexo masculino (48.98%).

Encontramos antecedentes heredofamiliares positivos para la enfermedad en 58 casos (59.2%); prácticamente todos los pacientes, menos un caso, tuvieron alteraciones esqueléticas (97/98 o 99%), sin embargo, en cuanto a las manifestaciones cardiovasculares, la mayoría de los casos no contó con la valoración correspondiente. Estos datos se observan en el cuadro 1.

En cuanto a las alteraciones oculares de segmento anterior los resultados se muestran en el cuadro 2. El dato más frecuente fue iridodonesis (37.8%, 37/98) y en segundo lugar alteraciones iridianas tales como disminución en el número de criptas o ausencia de surcos en (13.3%, 13/98).

Respecto a la agudeza visual, 39.8% de los pacientes se encontraron en el rango de visión de 1/10 a 5/10. El 8.1% de los pacientes que fueron catalogados como sin registro (S/R) fueron aquellos pacientes pediátricos en los que la agudeza visual fue determinada únicamente como fija y sigue, sin utilizar una escala pediátrica para medir la visión como son las de Teller o Allen. Estos datos se muestran en la gráfica 1.

En cuanto a la subluxación de cristalino, la mayoría de los pacientes la presentaron (86/98), la desviación del cris-

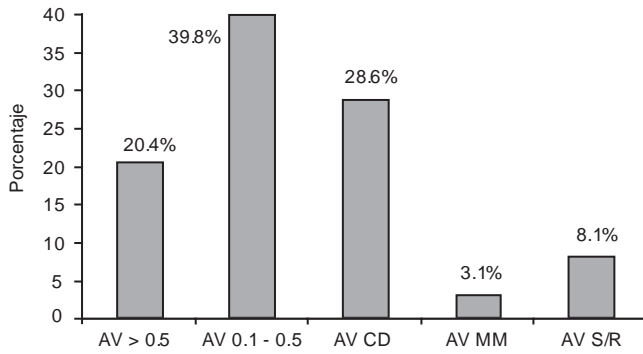
**Cuadro 1. Antecedentes heredofamiliares y alteraciones esqueléticas y cardiovasculares**

	Positivo	Negativo	Sin registro
Antecedentes heredofamiliares	58 59.2%	40 40.8%	
Alteraciones esqueléticas	97 99%	1 1%	
Alteraciones cardiovasculares	12 12.2%	13 13.3%	73 74.5%

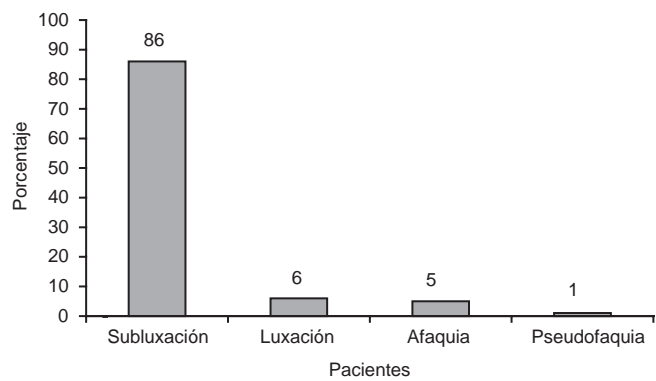
**Cuadro 2. Alteraciones de cámara anterior**

	n	%
Iridodonesis	37	37.8
Alteraciones iridianas	13	13.3
Alteraciones pupilares	11	11.2
Catarata	10	10.2
Glaucoma	7	7.1
Alteraciones cámara anterior	5	5.1
Pseudocoloboma	5	5.1
Microesferofaquia	4	4.1

Gráfica 1. Distribución según agudeza visual



Gráfica 2. Distribución según posición del cristalino



talino se observó hacia todos los cuadrantes, siendo la más frecuente la subluxación nasal superior, seguida de la temporal superior. Únicamente se presentaron dos casos con subluxación hacia cuadrante inferior (Gráficas 2 y 3).

El registro del eje anteroposterior (eje AP) por ecografía sólo se obtuvo en 54 ojos. El eje AP promedio fue de 27.26mm, con una mediana de 26.56 mm y un rango de 21.06 a 35.5 mm.

En cuanto a las queratometrías, se obtuvo registro de 156 ojos, siendo la queratometría promedio de 40.42, con una media de 40.31 y con un rango de 35 - 50.11.

Las alteraciones retinianas encontradas fueron: desprendimiento de retina en 22 pacientes (22.4%); otras alteraciones retinianas como degeneración microquistica, microagujeros y desgarros se observaron en 21 pacientes (21.4%) (Gráfica 4).

**DISCUSIÓN**

Dentro de las manifestaciones oculares descritas en SM la subluxación del cristalino es la alteración más común y frecuentemente es superotemporal (12). En esta revisión se encontró que la subluxación del cristalino ocurrió en 87% de los casos, dato que constituyó el principal motivo de consulta y sospecha de síndrome de Marfan. A diferencia de lo descrito en la literatura encontramos un mayor número de

casos con desviación nasal superior. En pocas ocasiones se observa que la desviación es inferonasal y lateral. La subluxación usualmente es simétrica y bilateral (13, 14).

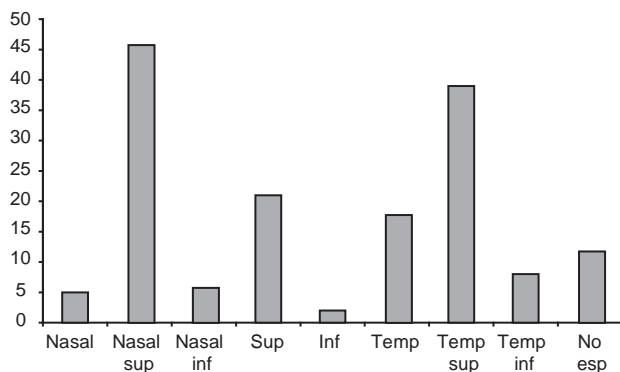
En una serie de 280 ojos se observó en 2-3% de los casos subluxación hacia cavidad vítrea o a cámara anterior (15, 12). Vale la pena mencionar que la subluxación anterior es más común en homocistinuria o síndrome de Weill-Marchesani, patologías con las que se debe hacer diagnóstico diferencial (1).

En cuanto a las alteraciones de segmento anterior se puede observar una cámara anterior profunda, con un ángulo abierto grado IV, el iris muestra pocas criptas y tanto el esfínter como los músculos dilatadores están pobremente desarrollados lo que da por resultado una pupila excéntrica y pobre dilatación farmacológica (14, 16, 17).

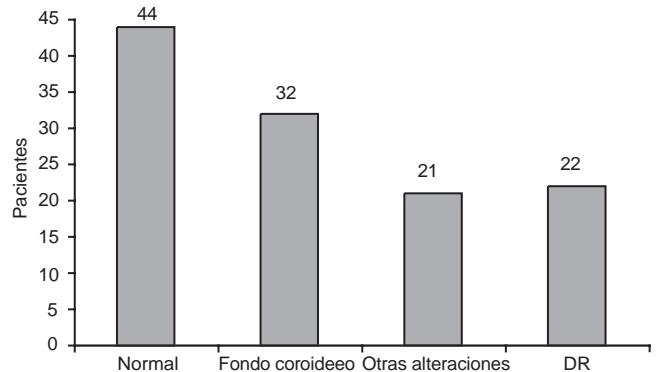
En nuestra revisión se encontraron alteraciones iridianas en 13%, describiéndose el iris con menor número de criptas y ausencia de surcos. Por otro lado las alteraciones pupilares se observaron en 11%. Este dato es importante ya que los pacientes con SM requieren de una buena dilatación pupilar para la valoración de la retina periférica por la posible detección de lesiones predisponentes a desgarros o desprendimiento.

Es importante mencionar que el coloboma del cristalino descrito en estos pacientes no es un verdadero coloboma y corresponde con una muesca o depresión ocasionada por la debilidad o alteración de la zónula. Nosotros lo encontramos en 5 casos correspondiente a 5.1%.

Gráfica 3. Distribución según tipo de subluxación



Gráfica 4. Características de la retina



Se ha descrito en adultos jóvenes, entre los 30 y 50 años catarata, ya sea escleritis nuclear, opacidad capsular posterior o bien pequeñas opacidades corticales (18, 19). En nuestra revisión se encontró en 10 casos (10.2%).

En la retina se puede observar degeneración miópica, reticular, atrofia, agujeros, blanco sin presión, proliferación pigmentaria coriorretiniana, tracción de vítreo y desgarros. Sin duda la complicación más seria es el desprendimiento de retina (14, 15, 20, 21). Esto ocurre porque el cristalino subluxado ejerce tracción sobre la base del vítreo ocasionando pequeñas rupturas en retina periférica y, posteriormente, el desprendimiento (22-24). Como ya se mencionó, las zonas de riesgo en la retina pueden pasar inadvertidas en la valoración cuando no se puede obtener una buena dilatación o el mismo cristalino impide la valoración. Otro factor de riesgo del desprendimiento de retina es la cirugía de cristalino (14).

La frecuencia de pacientes con desprendimiento de retina (22%) fue semejante a lo descrito en la literatura variable entre 5 y 25 % (5).

Existe un aumento del eje anteroposterior del globo ocular, en promedio es de 24.9 mm y puede ser aún mayor si hay subluxación (25.96 mm) (25). En esta revisión encontramos un eje AP promedio de 27.26mm, con una mediana de 26.56mm y un rango de 21.06 a 35.5 mm. Este es un dato que se debe investigar en pacientes con SM ya que mayor eje AP se ha correlacionado con riesgo aumentado para desprendimiento de retina.

La córnea es plana, esto podría estar en relación con el aumento del eje anteroposterior o bien con el adelgazamiento de la esclera, sin embargo, no está muy claro el mecanismo fisiopatológico. Nosotros encontramos queratometrías registradas en 156 ojos, con un promedio de 40.42, con una media de 40.31 y con un rango de 35-50.11. Esto apoya el concepto de córnea plana, y este es uno de los criterios clínicos oculares menores en los que se debe apoyar el diagnóstico de SM.

En la literatura se ha descrito ocasionalmente megalocórnea como un hallazgo no específico y no se ha observado queratocono en las diferentes series estudiadas (14).

La frecuencia de estrabismo varía entre 19 y 39% (15, 26). Izquierdo y cols., en una revisión de 573 pacientes, encontraron asociación con estrabismo en 19.2%; la exotropía fue lo más frecuente, pero también hubo casos con endotropía y desviaciones verticales. A su vez, las exotropías estaban relacionadas con errores refractivos y ambliopía (26). La frecuencia de estrabismo encontrada en este grupo de pacientes fue de 29.6%, siendo mayor la prevalencia de exotropías con un porcentaje de 23.5%.

## CONCLUSIONES

A pesar de los avances en el entendimiento de esta patología, el diagnóstico de SM sigue siendo fundamentalmente clínico. El oftalmólogo, en un número importante de casos, puede ser el primer médico que tenga contacto con estos

pacientes, por lo que es importante el conocimiento de otras características oculares en esta patología y diferentes de la subluxación de cristalino, como son córnea plana, pupila con una pobre respuesta a la dilatación farmacológica, aumento del eje AP y miopía moderada.

## REFERENCIAS

- Villanueva-Mendoza C, Joffe-B S, Niño de Rivera-O MO, Arenas-Sordo ML, Cervantes-Paredo A, Lopez-Lopez M. Genética y Oftalmología. México D.F. Publicaciones educativas en oftalmología de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. 2000.
- Fuchs J. Marfan syndrome and other systemic disorders with congenital ectopia lentis. A Danish national survey. *Acta Paediatr* 1997; 86:947-952.
- Gray JR, Bridges AB, Faed MJ y cols. Ascertainment and severity of Marfan syndrome in a Scottish population. *J Med Genet* 1994; 31:51-54.
- Marfan AB. Un cas de déformation congénitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1896; 13:220-226.
- Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, Barequet IS. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Surv Ophthalmol* 2006; 51:561-575.
- Sakai LY, Keene DR, Engvall E y cols. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1986; 103:2499-2509.
- Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY y cols. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:152-159.
- Weyman AE, Scherrer-Crosbie M. Marfan syndrome and the mitral valve prolapse. *J Clin Invest* 2004; 114:1543-1546.
- Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD y cols. The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15q15-q21.3. *Genomics* 1991; 9:355-361.
- Tsipouras P, Del Mastro R, Sarfarazi M y cols. Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosome 15 and 5. The international Marfan syndrome collaborative study. *N Eng J Med* 1992; 326:905-909.
- De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62:417-426.
- Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C y cols. Glaucoma in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992; 90:111-117, discussion 118-122.
- Grant WM, Walton DS. Progressive changes in the angle in congenital aniridia, with development of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1974; 78:842-847.
- Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 684-733.
- Cross HE, Jensen AD. Ocular manifestation in the Marfan syndrome and homocystinuria. *Am J Ophthalmol* 1973; 75:405-420.
- Dwork-Theobald G. Hystologic eye findings in arachnodactyly. *Am J Ophthalmol* 1941; 24:1132-1137.
- Wachtel JG. The ocular pathology of Marfan's syndrome, including clinicopathological correlation and an explanation of ectopia lentis. *Arch Ophthalmol* 1966; 76:512-522.

18. Bunton TE, Biery NJ, Myers L y cols. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome. *Circ Res* 2001; 88:37-43.
19. Pyeritz RE. The Marfan Syndrome. *Annu Rev Med* 2000; 51:481-510.
20. Allen RA, Straatsma BR, Apt L y cols. Ocular Manifestations of the Marfan syndrome. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1967; 71:18-38.
21. Remulla JF, Tolentino FI. Retinal detachment in Marfan's syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 2001; 41:235-240.
22. Abboud EB. Retinal detachment surgery in Marfan's syndrome. *Retina* 1998; 18:405-409.
23. Dotreva D. Bilateral retinal detachment in Marfan's syndrome. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8:102-105.
24. Dotreva D, Karel I, Clupkova E. Retinal detachment in Marfan's syndrome. Characteristics and surgical results. *Retina* 1997; 17:390-396.
25. Patricia CW, Christopher JD, Hoskins HD. The developmental glaucomas. En: Tasman W, Jaeger EA (eds). *Duane's Clinical Ophthalmology*, vol 3. Philadelphia, JB Lippincott, 2001. Chap 51.
26. Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C y cols. Strabismus in the Marfan syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:632-635.